



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clinica Universitária de Hematologia

O Papel da Helicobacter Pylori na Anemia Ferropénica

Liliana Patrícia Monteiro Pereira

Dezembro 2017

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clinica Universitária de Hematologia

O Papel da Helicobacter Pylori na Anemia Ferropénica

Liliana Patrícia Monteiro Pereira

Orientado por:
Dr. Carlos Martins

Dezembro 2017

RESUMO

A anemia ferropénica e a *Helicobacter Pylori* podem estar relacionadas através de vários mecanismos e na presente revisão sistemática exploram-se as várias características da *H. Pylori* que podem originar anemia ferropénica.

A *H. Pylori* pode permanecer assintomática durante vários anos, assim como pode ter várias manifestações clínicas, sendo as mais frequentes a gastrite crónica e as úlceras gástricas. Como consequência pode haver erosões e sangramento, causando anemia ferropénica. Para além disso, existem outros mecanismos da bactéria responsáveis pelo défice de ferro, tais como o aumento da síntese de hepcidina, a redução de vitamina C no ácido gástrico e o uso de ferro para o crescimento e proliferação da bactéria. Todos estes factores provocam a redução da absorção intestinal de ferro, causando défice de ferro, e como consequência, anemia ferropénica. Para além disso, a *H. Pylori* possui proteínas que têm a capacidade de interferir no mecanismo do ferro.

O diagnóstico de *H. Pylori* pode ser feito com métodos invasivos (endoscopia) ou não invasivos (teste respiratório, pesquisa de antígeno *H. Pylori* nas fezes e detecção de anticorpos IgG).

A anemia ferropénica, provocada pela *H. Pylori*, não resolve com a administração de ferro, sendo que para repor os níveis de ferro sérico e de hemoglobina é necessário a erradicação da bactéria. As conclusões reunidas sustentam que o melhor tratamento será BTM (subsalicilato de bismuto, cloridrato de tetraciclina e metronidazol) em conjunto com a suplementação de ferro.

PALAVRAS CHAVE: *Helicobacter Pylori*; Anemia Ferropénica;

ABSTRACT

Iron deficiency anemia and *Helicobacter pylori* may be related through several mechanisms. In the present critical review we explore the characteristics of *H. pylori* that can lead to iron deficiency anemia.

H. pylori may remain asymptomatic for several years, but may also have several clinical manifestations. The main manifestation is chronic gastritis and gastric ulcers. As a consequence it cause erosions and bleeding and as a result iron deficiency anemia. In addition, there are other mechanisms of the bacteria responsible for iron deficiency such as increased synthesis of hepcidin, reduction of vitamin C in the

stomach and the use of iron for the growth and proliferation of bacteria. All these factors cause the reduction of the intestinal absorption of iron, this will cause a deficit of iron, and as a consequence, iron deficiency anemia. In addition, *H. pylori* has proteins that have the ability to interfere with the mechanism of iron.

The diagnosis of *H. pylori* can be made with invasive methods (endoscopic) or non-invasive methods (respiratory test, *H. pylori* antigen test and IgG antibody detection).

Iron deficiency anemia, caused by *H. Pylori*, does not resolve with the administration of iron. It is necessary the eradication of the bacteria to restore serum iron and hemoglobin levels. In conclusion, the best treatment will be BTM (bismuth subsalicylate, tetracycline hydrochloride and metronidazole) and iron supplementation.

KEYWORDS: Iron Deficiency Anemia; *Helicobacter Pylori*

ÍNDICE

Introdução -----	6
Helicobacter Pylori-----	7
Metabolismo do ferro-----	9
Deficiência de ferro-----	11
A H. Pylori e as Perdas Hemáticas-----	12
A H. Pylori e a Hepcidina-----	13
A H. Pylori e a Diminuição secreção de ácido-----	14
A H. Pylori e o Metabolismo do ferro-----	14
Diagnóstico-----	15
Tratamento-----	16
Conclusão-----	18
Agradecimentos-----	19
Bibliografia-----	20

INTRODUÇÃO

A anemia é definida como uma concentração baixa de hemoglobina (<13g/dl em homens, <12g/dl em mulheres e <11g/dl nas grávidas).^{1,2} A redução de hemoglobina pode resultar da redução da produção de glóbulos vermelhos, bem como do aumento das perdas sanguíneas. A anemia é um problema generalizado de saúde pública com grandes consequências, afetando tanto os países em desenvolvimento como os desenvolvidos.¹

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de dois bilhões de pessoas no mundo têm anemia e que aproximadamente 50% das anemias são diagnosticadas como anemia ferropénica.¹ A anemia ferropénica é a causa mais frequente de anemia microcítica, isto é Volume Globular Médio menor que 80 (VGM<80 fl), é ainda caracterizada por apresentar o ferro e a ferritina sérica diminuídos e a capacidade total de fixação do ferro (CTFF) aumentada.³

Temos presente na tabela 1 várias etiologias que frequentemente provocam anemia ferropénica. É importante mencionar o papel da H. Pylori na anemia refratária ou inexplicada, pois segundo o estudo de Hershko et al (2005) onde se estudou 150 pacientes com anemia ferropénica confirmou-se a presença de H. Pylori em 19% dos doentes e Doença Celíaca em 5% dos pacientes. De acordo com este estudo a H. Pylori é um factor etiológico importante para anemia ferropénica com maior taxa de associação em comparação com a doença celíaca.⁴

Etiology	Frequency (%)
Colonic carcinoma	5-10
Gastric carcinoma	5
Benign gastric ulceration	5
Angiodysplasia	5
Coeliac disease	4-6
Excessive blood loss during menstruation	20-30
Gastric antral vascular ectasia	1-2
NSAIDs related	10-15
H pylori infection	19
Chronic kidney disease	
Gastrointestinal or systemic	
Inflammations/autoimmune disorders	
Non-coeliac gluten sensitivity	15

Table 1 - Frequência das etiologias da anemia por deficiência de ferro; Fonte: Gastroenterology and hepatology from Bed to Bench⁴

HELICOBACTER PYLORI

Mais de 50% de pessoas no mundo estão infectadas por H. Pylori, mas a prevalência desta bactéria pode atingir 70% a 90% da população como África, América Central e América do Sul. ^{1,2} (fig.1)



Figure 1 - Mapa Global de infecção de H.Pylori (HP) e anemia por déficit de ferro (IDA); Fonte: Gastroenterology and hepatology from Bed to Bench ⁴

A H. Pylori é um microorganismo Gram negativo, flagelado, produtor de urease, que se localiza preferencialmente a nível do estômago ou do intestino delgado. A bactéria tem a capacidade de resistir ao ácido clorídrico no estômago, e sem essa característica biológica, a bactéria não conseguiria sobreviver e colonizar a mucosa gástrica.⁵

A infecção pela H. Pylori pode permanecer assintomática durante anos, mas também pode ser responsável por sintomas tais como gastrite crônica, úlceras gástricas, linfomas ou outras doenças extra gastrointestinais. A H. Pylori pode também estar associada a anemia perniciosa, por deficiência de absorção de vitamina B12.^{6,7}

A bactéria foi descrita pela primeira vez em 1983 e este então já foram identificadas mais de quarenta estirpes.^{8,9,10}

Verificou-se que a H. Pylori está frequentemente associada a anemia ferropénica em mulheres pré menopausicas, pois devido às perdas de sangue durante o ciclo

menstrual, a mulher torna-se mais vulnerável à perda de ferro, levando ao desenvolvimento de anemia ferropénica.¹¹

As crianças e os adolescentes são outro exemplo de grande exigência de ferro devido às grandes necessidades de que estes grupos etários apresentam durante o crescimento. Por estes motivos, na infância, na puberdade, e nas mulheres na premenopausa podemos ter a diminuição do ferro disponível, que na presença de *H. Pylori* podem levar facilmente a um desequilíbrio e originar anemia ferropénica.^{1, 12}

A infecção da *H. Pylori* pode favorecer a anemia ferropénica por vários factores, que estão apresentados na figura 2.⁸ (fig.2)

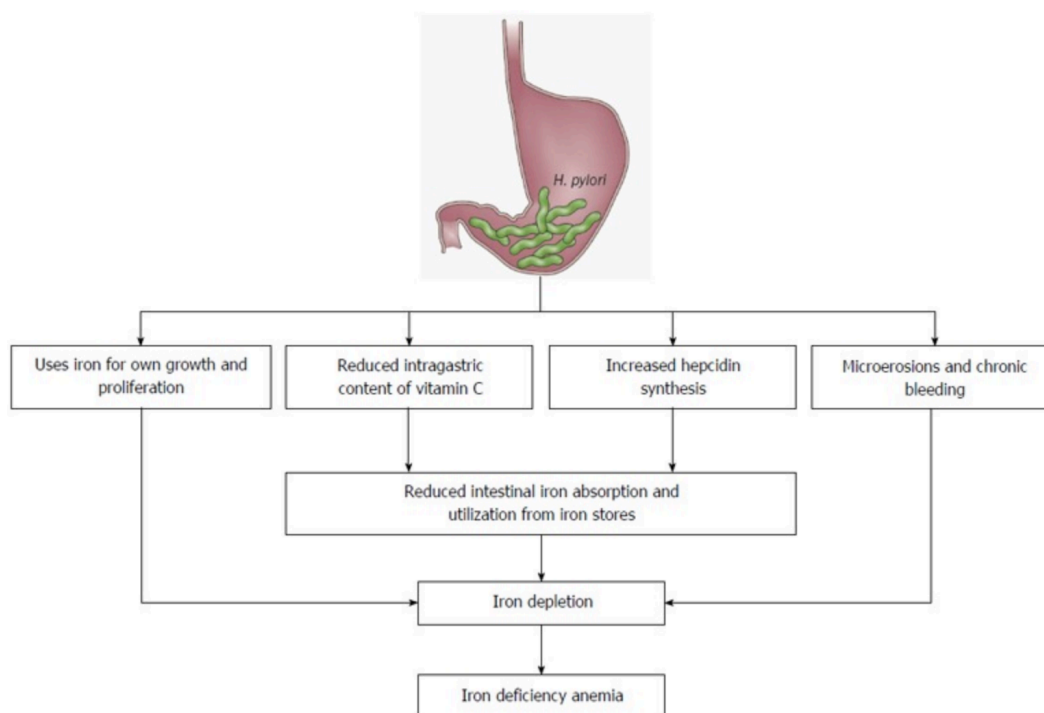


Figure 2 - Mecanismos patogénicos de associação da *H. Pylori* e a anemia ferropénica; Fonte: World Journal of Gastroenterology⁵⁵

METABOLISMO DO FERRO

É importante conhecer os vários passos do metabolismo do ferro para tentarmos compreender o efeito da infecção por *H. Pylori* na anemia ferropénica.

O equilíbrio de ferro é controlado pela absorção. O ferro dietético é encontrado em duas formas: o ferro Heme (10%) e ferro não-heme (90%).¹³ (Fig.3)

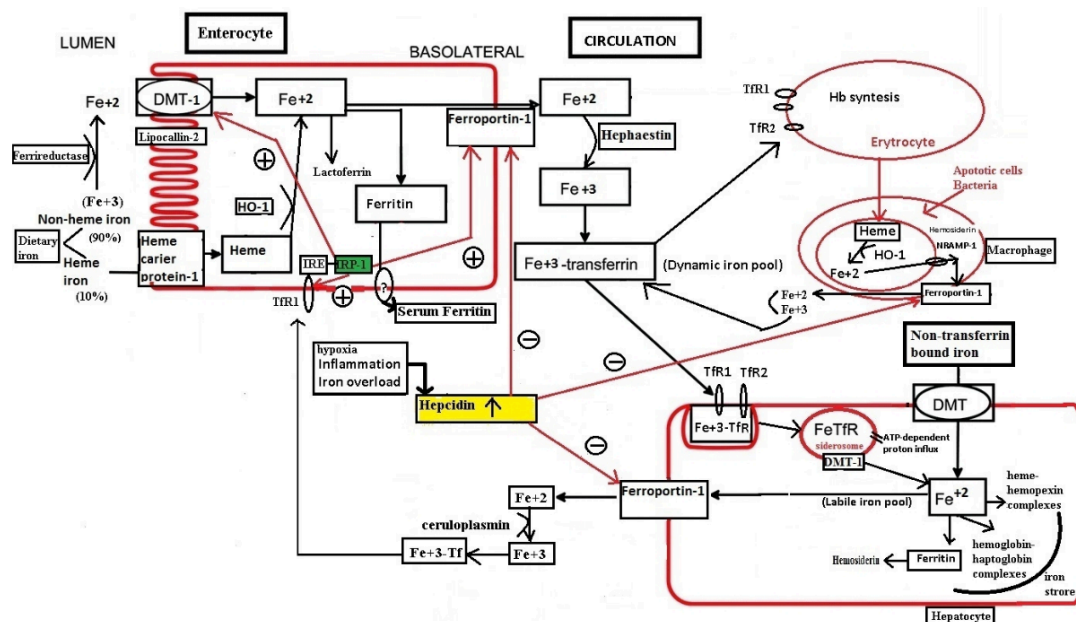


Figure 3 - Metabolismo do Ferro; Fonte: World ' s largest Science , Technology & Medicine Open Access book Publisher - INTECH¹³

Nos enterócitos o ferro Heme (orgânico) é absorvido pelo heme carrier protein-1 (HCP-1) e de seguida é degradado pela hemoxygenase-1 (HO-1) já dentro do enterócito, ficando na forma de ferro ferroso e ficando armazenado sobre ferritina.^{15, 16, 17}

O ferro Non-heme (inorgânico), na forma oxidada (Fe^{3+}) é insolúvel, sendo necessário a sua redução à forma ferrosa Fe^{2+} pela enzima ferri-redutase localizada ao nível das vilosidades intestinais, o dador de eletrões é o ácido ascórbico, deste modo esta redução só é possível em meio ácido. Uma vez reduzido, o ferro ferroso é absorvido pelos enterócitos nos quais estão os transportadores nas membranas apicais (DMT1).¹⁴

Na célula epitelial intestinal, o ferro pode ficar armazenado ou pode ser transportado para a circulação a partir da membrana basolateral do enterócito pela Ferroportina-1. Depois disso, é oxidado em Fe^{3+} por uma proteína ferroxidase, chamada Hefestina, antes de se ligar à transferrina (Tf).^{13, 16, 18}

A hepcidina controla a ferroportina-1 nas membranas basolaterais dos enterócitos, nos macrófagos e nos hepatócitos, regulando a liberação de ferro. Após a ligação da hepcidina à ferroportina-1 ocorre a internalização da ferroportina-1 e a sua degradação e como consequência, a perda da sua função.^{13, 19 - 22}

O ferro ferroso liga-se à Tf e é transportado para os locais de uso e armazenamento, entrando nas células alvo, através de endocitose mediada pelo receptor, TfR1 e TfR2 localizados na membrana plasmática dos hepatócitos e dos eritrócitos. Deste modo, formam-se siderossomas, complexos Tf- TfR-ferro. Posteriormente, os siderossomas sofrem acidificação através do influxo de prótons, levando à liberação do ferro Fe^{3+} da Tf. De seguida, o Fe^{3+} é convertido em Fe^{2+} através de uma ferri-redutase e transportado para o citoplasma pela DMT-1, enquanto o TfR vai novamente para a membrana celular e a Transferrina é reciclada, voltando à circulação.^{13, 17, 20, 23}

Os eritrócitos envelhecidos sofrem fagocitose. Nas vesículas fagocíticas dos macrófagos, o heme é metabolizado através da HO-1 formando Fe^{2+} . Em seguida, através da NRAMP-1 o ferro é libertado para o citoplasma. O ferro pode ser armazenado na célula como ferritina (no citossol) ou como hemossiderina. Através da ferroportina-1 ocorre a liberação do ferro dos macrófagos para se poderem ligar à Transferrina(Figura 1).^{13, 24-26}

O ferro também se pode armazenar no fígado (hepatócitos) como ferritina e hemossiderina.^{13, 27}

DEFICIENCIA DE FERRO

Em condições fisiológicas normais, a homeostase de ferro é bem regulada. A ingestão dietética de heme e ferro não-heme equilibra as perdas diárias de aproximadamente 1 a 2 mg de ferro diariamente.²⁸ A deficiência de ferro desenvolve-se quando existe má absorção, uma dieta inadequada, aumento das necessidades fisiológicas, ou quando as perdas diárias de ferro excedem a capacidade do intestino delgado para absorver o ferro.²⁹

A anemia ferropénica é associada a deficiência da função cognitiva, diminuição da produtividade e problemas comportamentais em adultos mas principalmente em crianças. Nas mulheres grávidas a anemia ferropénica está associada ao aumento do número de crianças com baixo peso ao nascimento, prematuridade e também com aumento da morbilidade materna. Pode ainda estar associada a disfunção mitocondrial, alteração da atividade enzimática, alteração estrutural das proteínas e aumento da mortalidade.^{13, 30}

Nos homens e nas mulheres pós-menopáusicas, a anemia ferropénica tem como principal diagnóstico perdas sanguíneas gastrointestinais. No entanto, o diagnóstico diferencial nas mulheres pré- menopausa para além de menorragias abundantes, também é geralmente atribuída a perdas de sangue gastrointestinal.^{2, 28}

As normas de orientação clínica recentes recomendam a avaliação do trato gastrointestinal superior e inferior em pacientes com anemia ferropénica, a menos que haja uma história de perda significativa de sangue não-intestinal. Deve de ser feita endoscopia e a colonoscopia para excluir lesões que possam causar perda de sangue gastrointestinal crônica.²⁸

Apesar de uma avaliação endoscópica minuciosa, aproximadamente 35% dos pacientes não têm causa aparente para a anemia ferropénica.²⁸

A H. PYLORI E AS PERDAS HEMATICAS

Os mecanismos pelos quais a infecção por *H. pylori* contribuem para a anemia ferropénica ainda não são conhecidos. Mas, vários estudos sugerem que a infecção por *H. pylori* pode induzir a diminuição das reservas de ferro.¹³ Para além disso, o tratamento de erradicação da *H. Pylori* permitiu melhoria clínica da anemia ferropénica, especialmente a elevação das concentrações de Hb e ferritina sérica.¹²

No estudo de Monika Burns et al foi demonstrado que a *H. Pylori* provoca a diminuição do hematócrito, da concentração de hemoglobina e do número de glóbulos vermelhos. (fig. 4)

No mesmo estudo verificou-se que o VGM dos ratos infectado com *H. Pylori* era superior aos não infectados. Isto pode ser justificado pela hemorragia aguda que ocorre na infecção pela *H. Pylori*, ocorrendo a libertação aumentada de glóbulos vermelhos imaturos, reticulócitos, que são maiores do que os glóbulos vermelhos maduros, aumentando o volume globular médio.³² (fig.5)

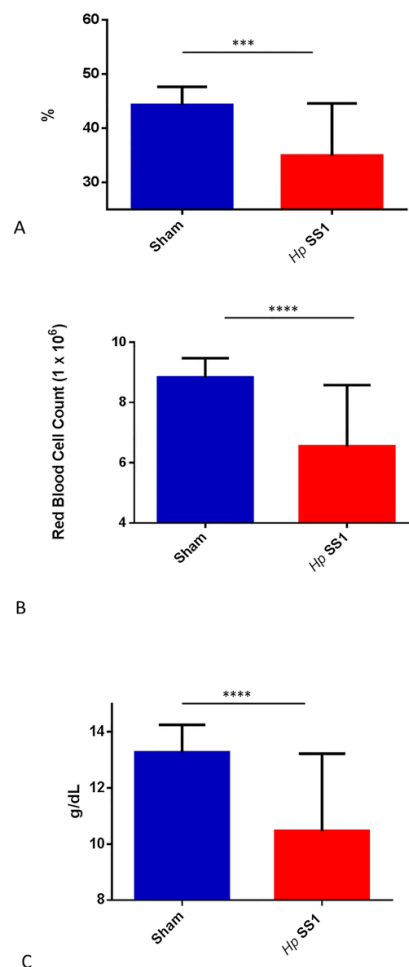


Figure 4 - Os ratos infectados com *H. Pylori* têm diminuição do hematócrito (A), do número de glóbulos vermelhos (B) e das concentrações de hemoglobina (C). Fonte: ANEMIA: FALTA DE FERRO E MUITO MAIS ALÉM³²

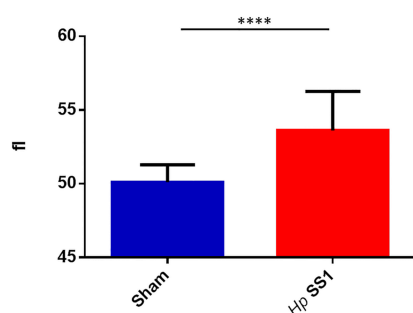


Figure 5 - O volume globular médio de glóbulos vermelhos é maior em ratos infectados com *H. Pylori* ; Fonte: ANEMIA: FALTA DE FERRO E MUITO MAIS ALÉM³²

Na anemia ferropénica a principal causa de deficiência de ferro é a hemorragia gastrointestinal. Cada mililitro de perda de sangue resulta na perda de 0,5 mg de ferro.³²

A causa mais comum da hemorragia gastrointestinal superior é a hemorragia da úlcera péptica. A *H. Pylori* é uma bactéria cagA positiva, apresentando os níveis de citocinas mais elevados e por isso um risco médio de 10-20% para a ocorrência de úlcera péptica.⁵ As úlceras causadas pela *H. Pylori* podem sangrar dando origem a hemorragia visível ou perda oculta de sangue, o que poderia causar anemia ferropénica.

Foram também reportados diversos casos em que apesar de todos os exames efectuados não se identifica a causa para a anemia ferropénica.^{8, 33}

A H. PYLORI E A HEPCIDINA

Nos pacientes com *H. Pylori*, a inflamação da mucosa gástrica pode elevar a hepcidina. A hepcidina é uma hormona péptica produzida por tecido hepático e gástrico e regula a absorção de ferro, através do controlo da expressão da ferroportina-1. A hepcidina possui a função de se ligar à ferroportina, regulando a libertação do ferro para o plasma. Quando as concentrações de hepcidina estão baixas, as moléculas de ferroportina-1 são expostas na membrana plasmática e libertam o ferro. Quando os níveis de hepcidina aumentam, a hepcidina liga-se às moléculas de ferroportina-1 induzindo degradação, e o ferro libertado diminui progressivamente.⁵² (fig. 6) Verifica-se que a síntese de hepcidina é estimulada por citocinas (IL-6), como tal, perante pacientes com *H. Pylori* e como conseguinte inflamação da mucosa gástrica, os níveis de IL-6 aumentam, elevando também a hepcidina.^{13, 56}

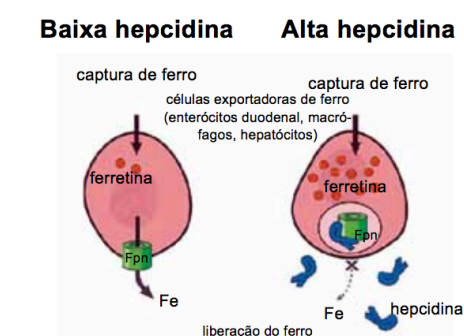


Figure 6 - Mecanismo de regulação celular do ferro pela hepcidina; Fonte: Revista de Associação Médica Brasileira⁵²

H. PYLORI E A DIMINUIÇÃO SECREÇÃO DE ÁCIDO

Como já foi mencionado anteriormente o ácido gástrico é importante para a absorção de ferro, sendo que um meio menos ácido pode dificultar a sua absorção.^{5, 31, 34} É necessário que o ferro férrico seja reduzido a uma forma ferrosa antes de ser absorvido no duodeno e na primeira porção do jejuno, e o ácido gástrico tem um papel importante na redução. Além disso, o ferro férrico é insolúvel e precipita quando o pH é acima de 3.^{31, 35, 36}

Sabemos que a *H. Pylori* é um factor etiológico no desenvolvimento de gastrite atrófica. A gastrite é caracterizada por atrofia da mucosa gástrica, hipergastrinemia (aumento da gastrina) e hipo-acloridria.^{5, 13, 31, 34} A hipocloridria pode ser devido ao aumento da concentração de IL-1 β e TNF- α . O TNF- α é um potente inibidor da secreção de ácido gástrico. Segundo vários estudos foi ainda demonstrado que a concentração gástrica de IL-1 β era inversamente proporcional à concentração de hemoglobina e ferro no organismo.^{13, 33} Para além disso a estirpe bacteriana *cagA* positiva está associada à diminuição de ácido ascórbico (vitamina C) no suco gástrico.^{9, 35}

A *H. Pylori* produz urease que provoca a hidrólise da ureia em bicarbonato e amónia e estes funcionam como antiácidos actuando no local onde se encontra a bactéria.¹⁰ A amónia, atua como receptor de iões H⁺, gerando um pH neutro no interior da bactéria e no meio exterior, conferindo à *H. pylori* resistência à acidez gástrica. Desta forma, a bactéria fica protegida dos efeitos do pH ácido do estômago.⁵

A H. PYLORI E O METABOLISMO DO FERRO

O ferro é essencial para todos os microrganismos, inclusive para as bactérias e a *H. Pylori* não é excepção, pois esta utiliza o ferro do hospedeiro para poder colonizar, crescer e multiplicar-se provocando infecção.¹³

Na mucosa gástrica, o ferro está disponível em forma de complexos com proteínas Transferrina (Tf) e lactoferrina. Verifica-se que a bactéria *H. Pylori* tem na sua superfície receptores de lactoferrina (lactoferrin-binding protein).^{10, 34, 37}

À semelhança de outros agentes patogênicos a *H. Pylori*, secreta quelantes de ferro, designados de sideróforos, que são capazes de remover o ferro da Transferrina e

da lactoferrina. De seguida, como o ferro férrico (Fe^{3+}) é insolúvel e não é biodisponível, a bactéria utiliza vários sistemas de transporte, através de proteínas que se encontram na membrana externa. Estes receptores são: FecA, FrpB, CeuE, FecD e FecE.^{13, 37}

Para além disso, A FeoB, responsável pelo transporte da redutase férrica, permite a conversão de ferro férrico (Fe^{3+}) para ferro ferroso (Fe^{2+}).^{13,31}

A bactéria consegue ainda a ligação e a absorção de Heme através das proteínas de membrana externa reprimíveis pelo ferro (IROMPs- iron regulated outer membrane protein). A bactéria possui no seu interior (citoplasma) a HupZ, que é uma proteína heme oxigenase, que cataliza a degradação do heme, produzindo ferro ferroso, biliverdina e monóxido de carbono.

A *H. Pylori* cagA-positiva provoca ainda um aumento de Keap1, que leva à diminuição de enzimas antioxidantes, como a HO-1, essencial na renovação do ferro, após a fagocitose pelo macrófago.^{13, 35}

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da anemia ferropénica é feito através de exames laboratoriais, onde se verifica baixa concentração de hemoglobina ($<13\text{g/dl}$ em homens, $<12\text{g/dl}$ em mulheres e 11 g/dl nas grávidas), Microcitose (VGM $< 80\text{ fl}$) com hipocromia (HGM $<27\text{pg}$). Deve ainda estar presente alteração nos parâmetros do metabolismo do ferro, aumento do RDW, diminuição do ferro sérico, aumento da CTFF (capacidade total de fixação do ferro), a saturação da transferrina encontra-se diminuída, bem como a ferritina sérica.⁵³

Quando é feito o diagnóstico de anemia ferropénica deve fazer-se a investigação GI alta e baixa, rastreio de doença celíaca, pesquisa de sangue oculto nas fezes e a pesquisa de hematúria.⁵³

Os testes disponíveis para o diagnóstico da infecção por *H. Pylori* podem ser métodos invasivos ou não-invasivos.

Nos métodos não invasivos, o teste serológico para a detecção da *H. pylori* tem como base a detecção de anticorpos específicos (IgG e IgM). Estes anticorpos são detectados através da técnica de ELISA ou pelo Western Blotting.^{5, 39, 40}

Outro método diagnóstico é a pesquisa de antígenos do *H. pylori* nas fezes. Este teste é tão eficaz quanto o teste respiratório, tendo ainda a vantagem de ser mais barato e rápido.^{5, 40-42}

Por fim temos o teste respiratório que utiliza o isótopo estável, não radioativo C13. Este teste baseia-se na ingestão de uma solução de ureia marcada com C13 marcado, esta ureia é convertida em amónia e bicarbonato pela urease da bactéria. De seguida o bicarbonato é convertido em CO₂ nos pulmões. O CO₂ com carbono marcado será detectado no teste respiratório durante a expiração.^{5, 43}

O método invasivo (endoscopia digestiva alta) é frequentemente utilizado para excluir a possibilidade de neoplasia maligna.⁴⁴

A endoscopia é um método caro e desconfortável. Durante a endoscopia são realizadas biopsias que devem ser de várias zonas do antro e do corpo de modo a tentar diminuir a possibilidade de falso negativo. O exame mais utilizado para análise da biopsia é o teste da urease, na qual as amostras da biopsia são colocadas num meio com ureia e um indicador de pH. A presença de urease produzida pela *H. Pylori* ocorre a alteração do pH e a mudança de cor do meio. Podemos ainda analisar as biopsias por exame histológico ou por cultura microbiológica. O exame histológico permite além da observação directa de *H. Pylori* a obtenção de informações sobre a morfologia tecidual. Por fim, na cultura microbiológica, após este microrganismo ser cultivado, a identificação da *H.pylori* pode ser confirmada pela coloração gram e pelas reacções positivas nos testes catálase, oxidase e urease.^{5, 45, 46}

TRATAMENTO

Na anemia ferropénica devido à *H. Pylori*, a administração de ferro isoladamente não resolve a anemia, no entanto as evidências demonstram que a erradicação da *H. Pylori* pode melhorar a anemia ferropénica, pois aumenta hemoglobina e os níveis séricos de ferritina e ferro em comparação com pacientes que não fizeram a erradicação. A secreção de ácido também volta ao normal após a erradicação de *H. Pylori*.^{5, 37, 47} Deste modo o ideal é fazer a erradicação da bactéria e fazer suplementação de ferro.

A monoterapia falhou na erradicação de bactéria o que levou ao desenvolvimento de esquemas terapêuticos com múltiplos fármacos, dos quais os mais bem sucedidos

são combinações trípticas e quadruplas. Os esquemas actuais consistem em IBP e dois ou três agentes antimicrobianos administrados durante 7 a 14 dias. (tabela 3)^{10, 48}

Esquema (duração)	Fármaco 1	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4
Esquema 1: OCM (7 a 14 dias)	Omeprazol (20 mg 2x ao dia)	Claritromicina (500mg 2x ao dia)	Metronidazol (500mg 2x ao dia)	-
Esquema 2: OCA (7 a 14 dias)	Omeprazol (20 mg 2x ao dia)	Claritromicina (500mg 2x ao dia)	Amoxicilina(1g 2x ao dia)	-
Esquema 3: OBTM (14 dias)	Omeprazol (20 mg 2x ao dia)	Subsalicilato de bismuto (2 comprimidos 4x ao dia)	Cloridrato de tetraciclina (500mg 4x ao dia)	Metronidazol (500mg 3x ao dia)
Esquema 4: sequencial (5 dias + 5 dias)	Omeprazol (20 mg 2x ao dia)	Amoxicilina(1g 2x ao dia)	-	-
	Omeprazol (20 mg 2x ao dia)	Claritromicina (500mg 2x ao dia)	Tinidazol (500mg 2x ao dia)	-
Esquema 5: concomitante (14 dias)	Omeprazol (20 mg 2x ao dia)	Amoxicilina(1g 2x ao dia)	Claritromicina (500mg 2x ao dia)	Tinidazol (500mg 2x ao dia)
Esquema 6: OAL (10 dias)	Omeprazol (20 mg 2x ao dia)	Amoxicilina(1g 2x ao dia)	Levofloxacina (500mg 2x ao dia)	-

Table 2 - Esquemas de tratamento comumente recomendados para *Helicobacter Pylori*; Fonte: Medicina interna de Harrison ⁴⁸

Foi demonstrado que a terapia baseada no bismuto tem uma melhor resposta em termos de aumento das concentrações de Hb, ferro sérico e ferritina.⁴⁹

Segundo vários estudos a terapia com IBP (omeprazole 20 mg) diminui a concentração de vitamina C no suco gástrico e reduz a biodisponibilidade da vitamina C ingerida, resultando em baixa absorção de ferro não-heme e diminuindo a resposta clínica à suplementação de ferro. Devendo ser ponderada a utilização do IBP.^{1, 50}

Deste modo, a terapêutica mais adequada será a BTM (subsalicilato de bismuto, cloridrato de tetraciclina e metronidazol) durante 14 dias.¹

Pode ainda ser feita a administração de ferro, na anemia ferropénica, a dose diária de ferro elementar para um adulto deve ser de 100 a 200 mg.⁵⁴

Substância ativa	Marca	Apresentação	Sal de ferro (mg/unidade)	Ferro elementar
Hidróxido férrico polimaltose	Maltofer	Ampolas 5 ml	357 mg/ampola	100 mg/ampola 5 ml
	Ferrum Hausmann	Comprimidos	357mg/comprimido	100 mg/comprimido
	Ferrum Hausmann	Solução oral	178,6/ml	50mg/ml (1 mL = 18 gotas)
Proteínosuccinilato de ferro	Legofer	Ampolas 15 ml	800 mg/ampola 15 ml	40mg /ampola 15 ml
	Fervit	Ampolas 15 ml	800 mg/ampola 15 ml	40 mg/ampola 15 ml
	Fetrival	Ampolas 15 ml	800 mg/ampola 15 ml	40 mg/ampola 15 ml
Sulfato ferroso	Ferro Gradumet	Comprimidos de libertação retardada	329,7mg/comprimido	105 mg/comprimido
	Ferro Tardyferon	Comprimidos de libertação retardada	256,3mg/comprimido	80 mg/comprimido
Gluconato ferroso	Hemototal	Ampolas 10 ml	300 mg/ampola 10 ml	35mg/ampola 10 ml
Pirofosfato férrico	Fisiogen ferro forte	Cápsulas	-	30 mg/cápsula
	Fisiogen ferro	Cápsulas	-	14 mg/cápsula

Table 3 -Concentração de ferro elementar por marca e substância ativa. A dose diária de ferro elementar para um adulto deve ser de 100 a 200mg de ferro elementar. Fonte: Infarmed ⁵⁴

CONCLUSÃO

Exstem cerca de dois biliões de pessoas com anemia e cerca de metade das anemias são atribuíveis ao défice de ferro, sendo responsáveis por cerca de 841.000 mortes anualmente em todo o mundo.

Na anemia ferropénica é essencial identificar a causa do défice de ferro. Durante a gravidez, infância, adolescência, periodos de crescimento rápido e história de perdas de sangue o médico deve de estar atento à possibilidade de deficiência de ferro. Num homem adulto ou mulher pós menopausica a deficiência ferropénica significa perdas de sangue gastrointestinal até prova em contrário, enquanto na mulher que esteja na pré-menopausa o principal diagnostico é menorragias abundantes.

Perante o diagnóstico de anemia ferropénica deve-se proceder à avaliação do trato GI superior e inferior e a possibilidade de doença celíaca ou de hematuria.

Contudo, num número significativo de pacientes com anemia ferropénica (35%) não se identifica a causa, mesmo após exame exaustivo.

Concluiu-se que o efeito da infecção por H. pylori na absorção de ferro é multifatorial. Vários mecanismos podem levar a uma diminuição da absorção de ferro, incluindo hipocloridria e diminuição do ácido ascórbico secundário. Outro

mecanismo importante é a inflamação da mucosa que promove o aumento da produção de hepcidina, hormona peptida produzida no tecido hepático e gástrico, em resposta à produção de IL-6, levando à redução da absorção de ferro. Por isso, concluímos que a H. Pylori consegue diminuir as reservas de ferro não só através da perda de sangue resultante da gastrite crónica e das úlceras pépticas, como também através de outros mecanismos próprios da bactéria que se relacionam com o metabolismo do ferro.⁵¹

Concluiu-se que na maioria destes pacientes, após a erradicação de H.Pylori há correcção da anemia, sem necessidade de suplementação com ferro.

Então conclui-se que em pacientes com anemia refratária, sem causa aparente, deve ser efetuada a pesquisa e diagnóstico de H. Pylori, e perante a presença da mesma, deve-se proceder à erradicação da bactéria, com o esquema de antibioterapia BMT.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao Dr. Carlos Martins pela sua disponibilidade e apoio na realização da dissertação.

BIBLIOGRAFIA

1. Qu, X.-H., Huang, X.-L., Xiong, P., Zhu, C.-Y., Huang, Y.-L., Lu, L.-G., et al. - Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. **World journal of gastroenterology : WJG**, vol. 16, nº7 (2010), pag. 886–896. Consult: 5 de Setembro de 2017, disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2825337/>
2. Gaskell, H., Derry, S., Andrew Moore, R. and McQuay, H.J. - Prevalence of anaemia in older persons: Systematic review. **BMC Geriatrics**, vol. 8, nº4 (2008), pag 1–8. Consult: 2 de Fevereiro de 2018, disponível na internet: <https://bmgeriatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2318-8-1?site=bmgeriatr.biomedcentral.com>
3. Ambulat, C.D.E. - PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO DAS ANEMIAS FLUXOGRAMA DIAGNÓSTICO. (em linha), **Update em medicina 2010**, pag.1-3, consult 7 de Setembro de 2017, disponível na internet: <http://www.updatemedicina.com/arquivo/2010/pdf/updatemedicina2010-curso-pratico-investigacao-das-anemias.pdf>
4. Rostami-nejad, M., Aldulaimi, D., Livett, H. and Rostami, - H . *pylori* associated with iron deficiency anemia ; strongly evidence based but weakly reflected in practice, **Gastroenterology and hepatology from Bed to Bench**, vol 8, nº 9 (2015), pag. 178–182, consult 5 de Setembro de 2017, disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4553157/>
5. Fialho, ANDRÉA - *Helicobacter pylori*, níveis séricos de ferritina, vitamina B12, ácido fólico e a dinâmica da infecção em indivíduos de uma comunidade de baixa renda, 2012, (em linha), Fortaleza, **Universidade Federal do Ceará- Faculdade de Medicina Departamento de cirurgia**, consult 14 de Setembro de 2017, disponível na internet: http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/7284/1/2012_dis_abcbfialho.pdf
6. Queiroz, D.M.M., Rocha, A.M.C. and Crabtree, J.E. - Unintended consequences of *Helicobacter pylori* infection in children in developing countries Iron deficiency , diarrhea , and growth retardation, **Gut Microbes**, vol. 4, nº6 (2013), pag. 494–504, consult 5 de Setembro de 2017, disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3928161/>

7. Burns M, Muthupalani S, Ge Z, Wang TC, Bakthavatchalu V, et al, - *Helicobacter pylori* infection induces anemia, depletes serum iron storage, and alters local iron-related and adult brain gene expression in male INS-GAS mice, **PLOS ONE**, vol 10, nº11 (2015), pag. 1-22, consult 5 de Setembro de 2017, disponível na internet: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0142630>
8. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. - *Helicobacter pylori*. **Clinical Microbiology Reviews**, vol. 10, nº 4 (1997), pag 720-741, consult 5 de Setembro de 2017, disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC172942/pdf/100720.pdf>
9. Bini, Edmund - *Helicobacter pylori* and iron deficiency anemia: guilty as charged?, **The American Journal of Medicine**, vol 111, nº 6 (2001), pag 495 – 497, consult 6 de Setembro de 2017, disponível na internet: [http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(01\)00952-4/fulltext](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(01)00952-4/fulltext)
10. M. Academy - *Helicobacter: H. Pylori* A common bacterium often overlooked by physicians, **Iron disorders - idInsight**, vol. 7, nº1 (2002), pag. 3-5, consult 5 de Setembro de 2017, disponível na internet: <http://www.irondisorders.org/Websites/idi/files/Content/854291/hpylori.pdf>
11. Drakesmith, Hal, Nemeth, Elizabetha, Ganz, Tomaz, - Ironing out Ferroportin, **Cell Metabolism Review**, vol 22, nº5 (2015), pag. 777-787, consult 14 de Setembro de 2017, disponível na internet: <https://www.webmd.com/women/news/19991101/iron-deficiency-anemia-linked-to-bacteria>
12. Huang, X., Qu, X., Yan, W., Huang, Y., Cai, M., Hu, B., et al. - Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*, **Postgraduate Medical Journal**, vol. 86, nº 1015 (2010), pag. 272–278, consult 14 de Setembro de 2017, disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2981025/>
13. Sebahat Basyigit, Ferdane Sapmaz, Metin Uzman and Ayse Kefeli - Extradigestive Manifestations of *Helicobacter Pylori* Infection - Iron Deficiency Anemia and *Helicobacter pylori*, **World ' s largest Science , Technology & Medicine Open Access book Publisher - INTECH**, vol.1

- , nº 5 (2016), pag. 113-127, consult 14 de Setembro de 2017, disponível na internet: <https://www.intechopen.com/books/extradigestive-manifestations-of-helicobacter-pylori-infection-an-overview/extraintestinal-manifestations-in-helicobacter-pylori-infection-iron-deficiency-anemia-and-helicobac>
14. Beirão, D. Hecpídina : Biomarcador do Metabolismo do Ferro e de Doença
Artigo de Revisão Bibliográfica. (em linha) Porto, **Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar**, 2016, consult 10 de Setembro de 2017, disponível na internet: https://sigarra.up.pt/reitoria/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=879550
 15. Grotto H. , Helena Z. W. - Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase, **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, vol. 5, nº 30 (2008), pag 390-397, consult 10 de Setembro de 2017, disponível na internet: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000500012
 16. Pantopoulos, Kostas; Tartakoff, Alan; Porwal, Suheel; L Devireddy; (2012), Mechanisms of Mammalian Iron Homeostasis - **Biochemistry**, vol. 29, nº 51 (2012) pag. 5705- 5724, consult 5 de Setembro de 2017, disponível na internet: https://www.researchgate.net/publication/227162330_Mechanisms_of_Mammalian_Iron_Homeostasis
 17. C. Anderson, M. Shen, R. Eisenstein et al. – Mammalian iron metabolism and its control by iron regulatory proteins, **Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research**, vol. 1823, nº 9 (2012), pag. 1468-1483, consult 5 de Setembro de 2017, disponível na internet: https://ac.els-cdn.com/S0167488912001267/1-s2.0-S0167488912001267-main.pdf?_tid=66e96a6a-091a-11e8-ab8c-00000aab0f27&acdnat=1517687143_992d5ec2bd9cf8aa1e81617ae7a94672
 18. Kuhn, Lukas, - How iron controls iron, **Cell Metabolism**, vol. 10, nº 6 (2009), pag. 439-441, consult 10 de Setembro de 2017, disponível na internet: https://ac.els-cdn.com/S1550413109003428/1-s2.0-S1550413109003428-main.pdf?_tid=bd1c0572-091b-11e8-be2e-00000aab0f6b&acdnat=1517687726_4b3d0dab83ab3632c57386ffbd594d65
 19. Ganz, Tomas, - Hecpídin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation, **Blood – American Society of Hematology**, vol.

- 102, nº 3 (2012), pag. 783-788, consult 10 de Setembro de 2017, disponível na internet: <http://www.bloodjournal.org/content/102/3/783?variant=long&sso-checked=true>
20. Waldvogel-Abramowski, S., Waeber, G., Gassner, C., Buser, A., Frey, B.M., Favrat, B., et al. - Physiology of iron metabolism, **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, vol. 3, nº 41 (2014), pag 213–221, consult 10 de Setembro de 2017, disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086762/>
 21. Ganz, Tomas - Heparidin and Its Role in Regulating Systemic Iron Metabolism, **Hematology – American Society of Hematology**, vol. 2016, nº 1 (2016), pag. 29-35, consult 10 de Setembro de 2017, disponível na internet: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2006/1/29.short>
 22. Nemeth, E. and Ganz, T. - The role of heparidin in iron metabolism, **Acta Haematologica**, vol. 2-3, nº122 (2009), pag. 78–86, consult 10 de Setembro de 2017, disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2855274/>
 23. P. Ponka - Cellular iron metabolism, **Kidney International**, vol. 55, nº 1 (1999), pag. 2-11, consult 10 de Setembro de 2017, disponível na internet: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815462301>
 24. Soares, Miguel; I. Hamza - Macrophages and Iron Metabolism, **Immunity**, vol. 44, nº 3 (2016), pag. 492-504, consult 10 de Setembro de 2017, disponível na internet: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761316300541>
 25. White Carine, Yuan Xiaojing, Schmidt Paul, et al- HRG1 is essential for heme transport from the Phagolysosome of macrophages during erythrophagocytosis, **Cell Metabolism**, vol 17, nº 2 (2013), pag. 261-270, consult 2 Fevereiro de 2018, disponível na internet: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413113000132>
 26. Qiao, bo, Sugianto Priscilla, Fung Eileen et al – Heparidin-induced endocytosis of ferroportin is dependent on ferroportin Ubiquitination, **Cell Metabolism**, vol 15, nº 6 (2012), pag. 918-924, consult 10 de Setembro de 2017, disponível na internet: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S155041311200139>

27. Mariani, Raffaella; Trombini, Paola; Pozzi, Matteo; Piperno, Alberto - Iron Metabolism in Thalassemia and Sick Cell Disease, **Mediterranean Journal of Hematology and infectious Diseases**, vol. 1, nº 1 (2009), pag. 1- 5, consult 10 de Setembro de 2017, disponível na internet: <http://www.mjhid.org/article/view/2009.006/28>
28. Bini, Edmund - Helicobacter pylori and iron deficiency anemia: guilty as charged?, **The American Journal of Medicine**, vol. 111, nº 6 (2001), pag. 495-497, consult 11 de Setembro de 2017, disponível na internet: [http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(01\)00952-4/fulltext](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(01)00952-4/fulltext)
29. Longmore, Murray, Wilkinson Ian et al - Manual Oxford de Medicina Clínica, 9.ed, Euromédice edições médicas, pag. 320
30. Stein, J., Connor, S., Virgin, G., Ong, D.E.H. and Pereyra, L. - Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions, **World Journal of Gastroenterology**, vol. 35, nº 22 (2016), pag. 7908–7925, consult 10 de Setembro de 2017, disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5028806/>
31. Burns M, Muthupalani S, Ge Z, Wang TC, Bakthavatchalu V, et al. - Helicobacter pylori Infection Induces Anemia, Depletes Serum Iron Storage, and Alters Local Iron-Related and Adult Brain Gene Expression in Male INS-GAS Mice, **PLOS ONE**, vol. 10, nº11 (2015), pag. 1-22, consult 5 de Setembro de 2017, disponível na internet: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142630>
32. Brandao, Antonio, ANEMIA: FALTA DE FERRO E MUITO MAIS ALÉM, (em linha), São Paulo, Brasil, Curiati Assistência Médica, consult 7 de Setembro de 2017 disponível em <http://www.curiati.com/anemia---falta-de-ferro-e-muito-mais-além.php>
33. Queiroz, D.M.M., Rocha, A.M.C. and Crabtree, J.E. - Unintended consequences of Helicobacter pylori infection in children in developing countries: Iron deficiency , diarrhea , and growth retardation, **Gut Microbes**, vol. 6, nº 4 (2013), pag. 494-504, consult 4 de Outubro de 2017 disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3928161/>
34. Cardenas, Victor; Mulla, Juber; Ortiz, Melchor; Graham, David; - Iron Deficiency and Helicobacter pylori Infection in the United States, **American Journal of Epidemiology**, vol. 163, nº 2 (2016), pag. 127-134, consult 4 de

- Outubro de 2017, disponível na internet: <https://academic.oup.com/aje/article/163/2/127/95740/Iron-Deficiency-and-Helicobacter-pylori-Infection>
35. Omar, Emad - Iron deficiency and Helicobacter pylori–induced gastric cancer: too little, too bad, **J. Clin Invest.** Vol. 1, nº 123 (2013), pag. 113-114, consult 4 de Outubro de 2017, disponível na internet: <https://www.jci.org/articles/view/67200>
 36. T. Bowling, M. Kasi, - Anaemia ingastroenterology, **Elsevier**, vol. 43, nº 3 (2015), pag. 153-156, consult 2 de Fevereiro de 2018, disponível na internet: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303914003776>
 37. Kearney, David - Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia: accumulating evidence in support of a real association, **Indian Journal of Gastroenterology**, vol 24, nº 1 (2005), pag. 147-150, consult 4 de Outubro de 2017, disponível na internet: <http://medind.nic.in/ica/t05/i4/icat05i4p147.pdf>
 38. Guo, Y., Guo, G., Mao, X., Zhang, W., Xiao, J., Tong, W., et al. - Functional identification of HugZ, a heme oxygenase from Helicobacter pylori, **BMC Microbiology**, vol.8, nº226 (2008), pag. 1-11, consult 8 de Outubro de 2017 disponível na internet: <http://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2180-8-226>
 39. Garza-Gonzalez, E., Perez-Perez, G.I., Maldonado-Garza, H.J. and Bosques-Padilla, F.J. - A review of helicobacter pylori diagnosis, treatment, and methods to detect eradication, **World Journal of Gastroenterology**, vol. 6, nº 20 (2014), pag.1438–1449, consult 8 de Outubro de 2017, disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3925853/>
 40. Ricci C, HoltonJ, Vaira D. - Diagnosis of Helicobacter pylori: invasive and non-invasive tests, **Best Pract Res Clin Gastroenterology**, vol. 2, nº 21 (2007), pag. 299-313, consult 8 de Outubro de 2017, disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382278>
 41. Le Son Tran, Michelle Chonwerawong, Richard L. Ferrero, - Regulation and functions of inflammasome-mediated cytokines in Helicobacter pylori infection, **Microbes and Infection**, vol. 19, nº 9-10(2017), pag. 449-458, consult 2 de Fevereiro de 2018, disponível na internet: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457917300941>

42. D. Graham, M. Miftahussurur- Helicobacter pylori urease for diagnosis of helicobacter pylori infection: a mini-review, **Journal of Advanced Research**, vol 16, nº1, pag 1-34, consult 2 de Fevereiro de 2018, disponível na internet: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S209012321830016X>
43. Wang, Y.-K. - Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Current options and developments, **World Journal of Gastroenterology**, vol. 40, nº 21 (2015), pag. 11221 – 11235, consult 9 de Outubro de 2017, disponível na internet: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i40/11221>
44. Harrison LONGO, Dan L. et al, Medicina interna de Harrison, 19.ed, Porto Alegre: AMGH, 2017, 2 volume, pag 1038-1039
45. Harrison LONGO, Dan L. et al, Medicina interna de Harrison, 19.ed, Porto Alegre: AMGH, 2017, 2 volume, pag 1915
46. Patel, S.K., Pratap, C.B., Jain, A.K., Gulati, A.K. and Nath, G. - Diagnosis of Helicobacter pylori: What should be the gold standard?, **World Journal of Gastroenterology**, vol. 36, nº 20 (2014), pag. 12847–12859, consult 8 de Outubro de 2017, disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4177467/>
47. Annibale, B., Marignani, M., Monarca, B., Antonelli, G., Marcheggiano, A. and Martino, G. - H . pylori Eradication in Iron Deficiency Anemia, **Ann Intern Med**, vol. 7, nº 1 (2000), pag. 20, consult 9 de Outubro de 2017, disponível na internet: http://www.turnerwhite.com/memberfile.php?PubCode=jcom_jan00_iron.pdf
48. Harrison LONGO, Dan L. et al, Medicina interna de Harrison, 19.ed, Porto Alegre: AMGH, 2017, 2 volume, pag 1039
49. Diaconu, S., Predescu, A., Moldoveanu, A., Cs, P. and Fierbințeanu, C. - Helicobacter pylori infection : old and new, **Journal of Medicine and Life**, vol.10, nº 2 (2017), pag. 112–117, consult 10 de Outubro de 2017, disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5467250/>
50. Ranjbas, R.; Behzadi P.; Farshad S; - Advances in diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection, **Acta Microbiol Immunol Hung.**, vol. 3, nº 64 (2017), pag. 273-292, consult 10 de Outubro de 2017, disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28263101>
51. Monzón, H., Forné, M., Esteve, M., Rosinach, M., Loras, C., Espinós, J.C., et al. - Helicobacter pylori infection as a cause of iron deficiency anaemia of

- unknown origin, **World Journal of Gastroenterology**, vol. 26, nº 19 (2013), pag. 4166–4171, consult 10 de Outubro de 2017, disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3710418/>
52. Lemos, Andrea; Ismael, Lorene; Boato, Claudia; Borges, Maria; Rondo, Patricia - A hepcidina como parâmetro bioquímico na avaliação da anemia por deficiência de ferro, **Revista de Associação Médica Brasileira**, vol. 56, nº 5 (2010), pag. 596-599, consult 10 de Outubro de 2017, disponível na internet: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v56n5/v56n5a24.pdf>
 53. Norma de Direção geral de saúde - Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto, (em linha), ARS NORTE – Administração Regional de Saúde do Norte, 2013, consult 5 de Novembro de 2017, disponível na internet: <http://nocs.pt/tratamento-anemia-ferropenica/>
 54. Miranda, Ana; Couto, Luciana; Silva, Manuel; Ferreira, Maria; Rocha, Patrocínia, Anemia ferropénica: sugestões terapêuticas, (em linha), ARS NORTE – Administração Regional de Saúde do Norte, 2015, Acedido em 5 de Novembro de 2017 disponível na internet http://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Comiss%C3%A3o%20de%20Farm%C3%A1cia/Ficheiros/Anemia_Ferropenica_Sugestoes_Terapeuticas.pdf
 55. Stein, Jurgen; Connor, Susan; Virgin, Garth; Ong, David; Pereyra, Lisandro, - Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions, **World Journal of Gastroenterology**, vol. 35, nº 22 (2016), consult 5 de Novembro de 2017, disponível na internet: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i35/7908.htm>
 56. Porto, G., Oliveira, S. and Pinto - Hpcidina: A Molécula-Chave na Regulação do Metabolismo do Ferro, **Jornal Português de Gastreenterologia**, vol. 18, nº 1, pag. 26–32, consult 2 de Fevereiro de 2018, disponível na internet: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-81782012000100005